

УДК: 616-002.5-579.61

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Назаров Ж.С.Э.

Бухарский государственный медицинский институт

XULOSA

2023-yilda Buxoro viloyati ftiziatrriya va pulmonologiya markazida davolanayotgan 147 nafar bemordan 50 nafar bemor tanlab olinib, ularning qon zardobini antibakterial preparatlar bilan davolashdan oldin va davolash jarayonida yig'ib, diagnostic va prognostic belgilarni aniqlash, gumoral immunitetini o'rganish maqsadida olindi. Shuningdek, yuqoridagi bemorlarning balg'amida Mycobacterium tuberculosis kulturasining o'sishi nazorat qilish uchun bakteriologik tekshiruv o'tkazildi, va sil kasalligini aniqlashning immunologik va bakteriologik usulining qiyosiy tavsifi berildi.

Kalit so'zlar: bakteriologik usul, immunoglobulinlar, sitokinlar, Mycobacterium tuberculosis, biomarkerlar, KDC-TB, KTDC-TB.

Существует группа заболеваний относящихся к остросоциальным болезням, причем для всех слоев населения и при этом представляющих опасность в эпидемиологическом плане, такие заболевания всегда представляли актуальную проблему и бросали вызов общественному здравоохранению. Предотвращение и эффективная, своевременная терапия болезней представляющих угрозу общественному здоровью требует немалых сил. К таким заболеваниям в первую очередь относится и туберкулёзная инфекция. Для борьбы с этим недугом необходима мобилизация всех слоев общества, органов власти, медицинских, образовательных, культурных учреждений и т.д. Туберкулёз с незапамятных времен наносит колоссальный ущерб человеческому социуму, обусловленный временной и стойкой потерей трудоспособности, огромными затратами на профилактику, лечение и реабилитацию, преждевременной смертностью и т.д. [8].

АКТУАЛЬНОСТЬ

Золотым стандартом при диагностике туберкулёза считается бактериологический метод. Данный метод более чувствителен, чем бактериоскопический, где приготовленный бактериологический мазок из биологического материала, полученного от больно-

SUMMARY

50 patients from a group of 147 people undergoing treatment at the Bukhara Regional Center for Phthisiology and Pulmonology in 2023 were selected for blood serum collection and study of humoral immunity to identify diagnostic and prognostic markers, before and during treatment with antibacterial drugs. A bacteriological study of the sputum of patients was also carried out for the growth of the Mycobacterium tuberculosis culture and a comparative description of the immunological and bacteriological method for diagnosing tuberculosis was given.

Keywords: bacteriological method, immunoglobulins, cytokines, Mycobacterium tuberculosis, biomarkers, MDR-TB, XDR-TB.

го подвергаются окрашиванию с помощью метода Циля-Нильсена и микроскопированию, но для получения результатов требуется несколько недель, нужно высокотехнологичное дорогое оборудование.

Иммунодиагностика открывает новые горизонты для совершенствования диагностики туберкулёза. На базе иммуномаркеров она сможет вскрыть начинающийся процесс развития туберкулёзной инфекции в ранние сроки и вне зависимости от локализации и формы туберкулёза. Дешевые, надежные экспресс методы обнаружения туберкулёза, такие как простые анализы крови с использованием сывороточных биомаркеров, необходимы для замены нынешнего золотого стандарта туберкулёза для улучшения диагностики и клиники данной инфекции. Мировой опыт, накопленный за годы изучения туберкулёза, показывает, что для серодиагностики заболевания следует исследовать скорее комбинацию серологических ответов против выбранных белковых и небелковых микобактериальных антигенов и различных классов иммуноглобулинов [1].

Методы QuantiFERON, Диаскинтест, ELISPOT и ИФА прекрасно зарекомендовали себя, имея высокую чувствительность и скорость диагностики туберкулёза. Все они используют различные иммуно-

логические параметры, к примеру, ELISPOT основан на продукции IL-2, ИФА на специфической реакции антиген-антитело, которое не определяет само заболевание туберкулёзом, а лишь свидетельствует об инфицированности организма микобактериями, метод ИФА подходит для проведения массовой ранней диагностики туберкулёзной инфекции [4].

Знания различных и взаимосвязанных между собой диагностических параметров туберкулёза, может служить не только делу ранней выявляемости туберкулёзной инфекции, но и быть индикаторами эффективного прогноза и терапии данной социально-значимой болезни.

Степень изученности проблемы. Туберкулёз – заболевание известное с глубокой древности, которое продолжает наносить огромный урон человеческим жизням и здоровью на протяжении долгих лет. Туберкулёз как один из величайших ужасов человечества, уносящие многие людские жизни, привел к многочисленным дескрипторам данного заболевания, такие как «великая белая чума» или «капитан людских смертей», что свидетельствовало о бессилии медицины перед данной патологией. Только лишь за последние 200 лет туберкулёз унес более 1 млрд. человеческих жизней [11,12].

Успешное взаимодействие хозяина и патогена достигнуто многими тысячелетиями коэволюции, с тех самых пор, когда микобактерии проделали путь от обитателя почвы до опасного патогена. Туберкулёз поражает более 50 видов теплокровных животных. Эпидемиологическая угроза его велика, около 10% всего населения мира имеет активную форму болезни, каждый пациент может заразить в среднем 10-15 здоровых лиц за год. Нарушения в работе иммунной системы человека приводят к тому, что примерно у десятой части населения Земли имеющей латентную форму туберкулёза со временем на более позднем этапе жизни образуется активная форма данной инфекции. [2,6,7,9].

Дыхательная система человека постоянно и напрямую контактирует с внешней средой, осуществляя газообмен и при этом подвергаясь воздействию большого спектра генетически чужеродных веществ растительного и животного генезиса. Неспроста воздушно-капельный механизм передачи инфекции считается одним из самых распространенных и быстрых путей передачи инфекционных болезней, вызываемых патогенными микроорганизмами. В научной литературе освещены этапы развития и формирования адаптивного иммунитета туберкулёзной инфекции. Тем не менее, малоизученными остаются вопросы, связанные с участием иммунной системы в механизме запуска губительных для больного туберкулёзных процессов и проявления разнообразных форм заболевания [3,5,10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью данного научного исследования было определение методов оценки эффективности совре-

менных методов лабораторной диагностики туберкулёза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В целях реализации научно-исследовательской работы были обследованы образцы сыворотки крови 147 пациентов с подтвержденным диагнозом туберкулёза, получавших лечение в Бухарском областном центре фтизиатрии и пульмонологии (далее БощФП).

При проведении исследований с пациентами туберкулёзного диспансера строго соблюдались все этические аспекты, связанные с привлечением пациентов к медицинским исследованиям, реализованные на основе Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, 1964 год, последнее обновление – Форталеа, 2013 год).

Из вышеуказанной группы исследуемых пациентов, была отобрана группа из 50 человек (25 мужчин и 25 женщин). У данной группы обследуемых больных была взята кровь до начала противотуберкулёзной терапии и в ходе лечения. Из полученных образцов крови больных была получена сыворотка крови и заморожена для последующего исследования. Забор цельной крови у пациентов БощФП осуществлялся строго в манипуляционных (процедурных) кабинетах.

Установленное время забора крови больных туберкулёзом происходило с 7 до 8 часов утра, обязательно натощак. По формуляру у пациентов производился забор 5 мл крови из локтевой вены одноразовыми шприцами, из них для последующих исследований готовилась сыворотка крови объемом 2 мл.

Цельную кровь помещали в стеклянную коническую центрифужную градуированную пробирку объемом 10 мл. Данная пробирка представляет собой цилиндрический сосуд с коническим дном, диаметром 17 мм и высотой 110 мм со шкалой деления по 0,2 мл из нейтрального стекла. Шифр данной пробирки – П-1-17-110 (ГОСТ 1770-74). Максимальное количество пройденного времени от начала забора крови до доставки её в лабораторию составляло 1,5 часа.

Сыворотку крови полученную от больных туберкулёзом получали из цельной крови доставленную из процедурных кабинетов в лабораторию. Для этого пробирки с цельной кровью помещали в центрифугу, марки «Сенсе» (КНР), модель TDZ4K, 2020 года выпуска. Пробирки с забранной кровью для предстоящих исследований, с целью отделения сыворотки от форменных элементов крови, центрифугировались при комнатной температуре, в течение 10-15 минут при скорости 1500 оборотов в минуту.

После центрифугирования полученная сыворотка крови помещалась в стерильные пластиковые криопробирки РР объемом 2 мл. Супернатант (сыворотка) отделялся при помощи пипеточного одноканального дозатора Rongtai на котором были установлены одноразовые наконечники с фильтром на 1000 мкл. Пробирки были помещены во встраиваемый моро-

зильник «Liebherr» при температуре -30°C для дальнейших исследований при помощи ИФА.

Основным объектом исследований была сыворотка крови больных туберкулёзом, в связи с чем, был изучен культуральный метод исследования с посевом материала на среду Левенштейна-Йенсена. Также был проведен иммуноферментный анализ сыворотки крови для изучения гуморального иммунитета. Все манипуляции с биоматериалом проводились в зоне BSL-3, исследования полученного биоматериала были проведены строго в биологическом ламинарном шкафу «Labogene Scanlaf Mars Pro» (Дания).

Статистическую обработку исследуемых проб изучали при помощи традиционных методов вариационной статистики.

Была рассчитана средняя арифметическая величина (M), средняя арифметическая ошибка (m), отклонение от стандарта, достоверная выборка. Исследования опирались на принципы доказательной медицины.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Бактериологический метод считается золотым стандартом диагностики туберкулёза и обязательно проводится межрегиональной бактериологической лабораторией БцФип. Для подтверждения диагноза туберкулёз необходимо выделить культуру *Mycobacterium tuberculosis* на искусственной питательной среде и идентифицировать её (рис. 1).

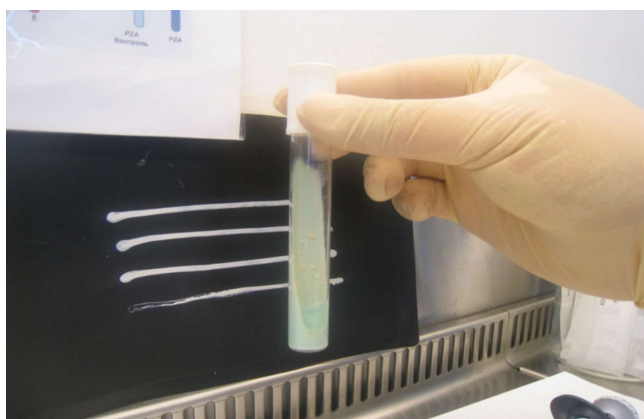


Рис. 1. Колонии *Mycobacterium tuberculosis* на среде Левенштейна-Йенсена.

Процедура посева диагностируемого материала, взятого от больных туберкулёзом состояла в следующем. В пробирку с мокротой добавляли раствор N-ацетил L-цистеин NaOH, и встряхивали на шейкере 20 минут. Добавляли 20 мл фосфатного буфера для нейтрализации щёлочи. Центрифугировали полученную субстанцию 20 минут при обороте 3000 g. Через 5 минут после оседания переносили материал в биологический ламинарный шкаф Labogene Scanlaf Mars Pro. Сливали надосадочную жидкость в автоклавируемую ёмкость через стеклянную воронку. К полученному осадку добавляли 1,5 мл стерильного фосфатного буфера (Na_2HPO_4 и K_2HPO_4). Ресуспендировали осадок на лабораторном вортексе (вихревом смесителе) и проводили посев на питательную среду.

Пробирку с засеянной культурой ставили в термостат в горизонтальном положении на сутки, при температуре $37^{\circ}\text{C} \pm 1$, для того чтобы распределенный по всей поверхности скошенного агара материал с подозрением на наличие микобактерий, в случае чего могли дать успешный рост. После истечения одних суток пробирку ставили в вертикальное положение при заданной вышеуказанной температуре, сроком до 56 дней.

Определение основных классов иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа (далее по тексту – ИФА). Результаты определения

концентрации иммуноглобулинов могут быть с успехом использованы для дифференциальной диагностики целого ряда заболеваний. Также в ходе экспериментального анализа сыворотки крови был изучен цитокиновый статус исследуемой группы пациентов БцФип на основе IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ отличающихся между собой своими иммунобиологическими характеристиками (рис. 2).

Репрезентативная группа из 50 обследуемых больных имела туберкулёз с различной лекарственной устойчивостью. Наибольший интерес представляли пациенты с ПЛУ поли-лекарственной устойчивостью к более чем одному противотуберкулезному препарату первого ряда, МЛУ множественной лекарственной устойчивостью одновременно к изониазиду и рифампицину, и ШЛУ широкой лекарственной устойчивостью к изониазиду, рифампицину и фторхинолонам.

На основе проведенного ИФА-тестирования сыворотки крови 50 пациентов БцФип было выявлено, что у женщин больше показателей находятся в норме по сравнению с пациентами мужского пола. Однако в целом у пациентов обоего пола имелись значительные нарушения нормативных показателей иммунологических маркеров, 53% мужчины и 49,4% женщины. При этом у многих исследуемых больных туберкулёзом был превышен титр иммуноглобулина А. В ходе лабораторного исследования сыворотки крови, у всех 25 пациентов с поли-лекарственной, множе-

ственной и широкой лекарственной устойчивостью титр IgA всегда был завышен. В ходе проводимого экспериментального исследования можно отметить

достоверность IgA как иммуномаркера при туберкулёзной инфекции.



Рис. 2 Анализ уровня иммуноглобулинов и цитокинов исследуемой сыворотки крови при помощи ИФА анализатора Mindray MR-96A в лаборатории Бухарского филиала Института иммунологии и геномики человека АН РУз.

При исследовании наряду с основными классами иммуноглобулинов изучались противовоспалительные и провоспалительные цитокины. Результаты проведенных исследований продемонстрировали, что при исследовании цитокинов, наибольшую диагностическую ценность показали провоспалительные цитокины, а именно $IFN\gamma$, $IL1\beta$ и $IL-6$. Данные

цитокины были выявлены в сыворотке крови всех больных с МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ в пределах которые не соответствовали нормативных показателям. Лишь у троих пациентов из 25 с ПЛУ, МЛУ и ШЛУ туберкулёзом $IL1\beta$ был в норме как до начала лечения, так и после (таблица).

Иммунологические показатели пациентов БоцФиП

Иммуномаркеры Муж (25)		50 пациентов до терапии		50 пациентов в ходе терапии		всего	
		Жен (25)	Муж (25)	Жен (25)	Муж	Жен	
IgA	Выше нормы	17	17	17	20	34	37
	в норме	8	8	8	5	16	13
IgG	Выше нормы	7	10	10	9	17	19
	в норме	9	9	13	15	22	24
	Ниже нормы	9	6	2	1	11	7
IgM	Выше нормы	13	11	11	14	24	25
	в норме	9	13	14	11	23	24
	Ниже нормы	3	1	0	0	3	1
IgE	Выше нормы	14	11	14	6	28	17
	в норме	7	10	11	13	18	23
	Ниже нормы	4	4	0	6	4	10
IL-4	Выше нормы	4	4	5	3	9	7
	в норме	21	21	20	22	41	43
IL-10	Выше нормы	5	1	3	0	8	1
	в норме	20	24	22	25	42	49
IL1 β	Выше нормы	14	11	8	11	22	22
	в норме	11	14	17	14	28	28
IL-6	Выше нормы	25	20	18	19	43	39
	в норме	0	5	7	6	7	11
TNF- α	Выше нормы	9	10	7	6	16	16
	в норме	16	15	18	19	34	34
IFN γ	Выше нормы	9	3	10	6	19	9
	в норме	4	2	0	2	4	4
	Ниже нормы	12	20	15	17	27	37
ИТОГО	Выше нормы					220	192
	в норме					235	253
	Ниже нормы					45	55

ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования выявили существенную взаимосвязь между тяжестью течения туберкулёзной инфекцией и превышением нормативных показателей в крови провоспалительных цитокинов, это можно наблюдать на примере цитокина TNF- α .

Фактор некроза опухоли был завышен у 24 из 50 пациентов, из них 12 пациентов мужского и 12 пациентов женского пола. На данных пациентов приходилось 10 случаев МЛУ-ТБ, 2 случая ПЛУ-ТБ и 1 случай ШЛУ-ТБ. Самые высокие значения TNF- α наблюдались при фиброзно-кавернозной и цирротической форме туберкулёза, всего 4 случая ФКТ и 1 случай цирротического туберкулёза в исследуемой группе. У мужчин в 9 случаях превышение TNF- α наблюдалось до начала лечения и в 7 случаях в ходе курса приема антибиотиков, итого 16 случаев. У женщин TNF- α был выше нормы до начала лечения у 10 пациенток и в 6 случаях в ходе терапии противотуберкулёзными препаратами, также 16 случаев. Можно отметить тенденцию снижения TNF- α в ходе противотуберкулёзной терапии.

Другой пример, высокий уровень IL-6 обнаруженный в образцах исследуемых сывороток крови, можно объяснить активизацией макрофагов в организме больных туберкулёзом. В случае туберкулёзной инфекции макрофаги являются первыми иммунными клетками, с которыми патогенные микобактерии сталкиваются у хозяина. Активированные макрофаги интенсивно вырабатывают активные формы кислорода и пероксид водорода. Это приводит к так называемому кислородному взрыву, который пагубно воздействует на фагоцитируемый возбудитель туберкулёза.

Таким образом, можно сделать заключение, что провоспалительные цитокины, наряду с основными классами иммуноглобулинов являются хорошими биомаркерами, имеющими диагностическую и прогностическую ценность.

ВЫВОДЫ

При бактериологическом исследовании патогенных микобактерий затрачивается огромное количество человеко-часов и материальных ресурсов для того чтобы идентифицировать возбудителя туберкулёза, что экономически невыгодно и трудоёмко. Кроме того, этот метод не позволяет составить индивидуальный протокол внесения корректив в терапии больных туберкулёзом, в отличие от методик основанных на иммунологических маркерах.

Полученные данные по изучению результативности современных методов лабораторной диагностики туберкулёза, позволяют разработать на основе биомаркеров, эффективную иммунодиагностику больных первичным и вторичным туберкулёзом с различной степенью лекарственной устойчивости к *Mycobacterium tuberculosis*.

Иммунологические сдвиги наблюдаемые у больных первичным и вторичным туберкулёзом по срав-

нению с контрольной группой здоровых людей касались следующих биомаркеров: IgA, IgG, IgM, IgE, IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α и IFN- γ . Вышеуказанные маркеры отличались по нормативам у больных туберкулёзом с различной степенью лекарственной устойчивости в ту или иную сторону в отличие от здоровых взрослых людей, что указывало на иммунологические нарушения, наблюдаемые в группе больных туберкулёзной инфекцией, и служило дополнительным диагностическим критерием заболевания.

Сравнительный анализ показывает, что наряду с различными диагностическими методами туберкулёзной инфекции, иммунологические методы диагностики больных первичным и вторичным туберкулёзом имеют высокую диагностическую эффективность и позволяют своевременно проводить иммунокорригирующую терапию с целью улучшения состояния здоровья пациентов, проходящих курс лечения во фтизиатрических отделениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Москалев А.В., Сбойчаков В.Б., Апчел А.В., Цыган В.Н. Современная характеристика биологии и перспективы диагностики штаммов *M. tuberculosis* // Вестник Российской военно-медицинской академии. – Санкт-Петербург, 2018. – № 4 (64). – С. 214-222.
2. Назаров Ж.С.Э. Экспериментальные исследования гематологических и лейкоцитарных показателей сыворотки крови больных туберкулёзом проведенные на территории Бухарского региона // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2024. – № 5 (156). – С. 91-95.
3. Серегина В.А., Будрицкий А.М., Аляхнович Н.С., Минина Е.С. Значение уровней противотуберкулиновых антител при туберкулёзе лёгких // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – Москва, 2014. – № 2. – С. 61-65.
4. Слогоцкая Л.В., Сеницын М.В., Кудлай Д.А. Возможности иммунологических тестов в диагностике латентной туберкулёзной инфекции и туберкулёза // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2019. – № 97 (11). – С. 46-58.
5. Цибулькин А.П., Хаертынова И.М., Уразов Н.Г., Хаертынов К.С. Скрининг диагностического потенциала нативных белковых фракций *Mycobacterium tuberculosis* методами иммуноблоттинга // Клиническая лабораторная диагностика. – Москва, 2016. – № 61 (2). – С. 90-102.
6. Шелкова Е.С., Романенко В.В. Туберкулёз вчера, сегодня, завтра // Медицинский алфавит. – Москва, 2015. – № 6. – Том 1. – С. 34-42.
7. Юсупов У.Р. Биология туберкулёзной палочки, методы диагностики // Вестник Хорезмской академии Маъмуна. – Ургенч, 2020. – № 3. – С. 51-52.
8. Cambier C., Falkow S., Ramakrishnan L. Host evasion and exploitation schemes of *Mycobacterium*

- tuberculosis // Cell. – 2014. – No 159 (7). – P. 1497-1509.
9. Domingo-Gonzales Racquel, Oliver Prince, Andrea Cooper, Shabaana A. Khader. Cytokines and chemokines in Mycobacterium tuberculosis infection // Microbiology Spectrum. – 2016. – No 4 (5). – P. 1-37.
10. Grace S. Patricia, Sepideh Dolatshahi, Lenette L. Lu, Adam Cain, Fabrizio Palmieri, Linda Petrone. Antibody subclass and glycosylation shift following effective TB treatment // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – P. 1-12.
11. Khan N., Vidyarthi A., Pahari S., Agrewala J. Distinct strategies employed by dendritic cells and macrophages in restricting Mycobacterium tuberculosis infection: different philosophies but same desire // International Reviews of Immunology. – 2016. – No 35 (5). – P. 386-398.
12. Lu L. Lenette, Amy W. Chung, Tracy R. Rosebrock. A functional role for antibodies in tuberculosis // Cell. – 2016. – No 167 (2). – P. 433-443.

ОНКОЛОГИЯ

УДК: 616.36 -002: 332.14: 614.88 - 083.98

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ: НОВЫЕ ГОРИЗОНТЫ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Бригида К.С.¹, Хикматуллаева А.С.¹, Байжанов А.К.¹, Рахимова В.Ш.²,
Мирзаев Х.М.³, Файзуллаев Х.Н.¹, Абдукадырова М.А.¹

¹Научно-исследовательский институт вирусологии республиканского
специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии,
микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, г. Ташкент,

²Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан,

³Ташкентский областной онкологический диспансер

ХУЛОСА

Ушбу мақолада гепатоцеллюляр карцинома (ГЦК)ни эрта таъхислашнинг долзарб муаммоси ва мавжуд ҳамда истиқболли онкомаркерларнинг комплекс таҳлили кўриб чиқилган. Ҳар бир маркернинг чекловлари ва уларни биргаликда қўллаш имкониятларига алоҳида эътибор қаратилади. Таъкидланишича, бу соҳадаги сезиларли ютуқларга қарамай, мавжуд биомаркерларнинг ҳеч бири клиник амалиётда мустақил равишда қўллаш учун идеал хусусиятларга эга эмас. Турли биомаркерларни ультратовуш каби визуализация усуллари билан бирлаштириш энг истиқболли ёндашув эканлиги ҳақида хулосага келинди.

Калим сўзлар: ГЦК, онкомаркерлар, альфа-фетопропротеин, AFP-L3, дес-гамма-карбоксипротромбин, остеопонтин, мидкин, глипикан-3, альфа-1 фукозидаза, Голжи-73 оқсилли, ясси ҳужайрали карцинома антигени.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в мире, занимая седьмое место по

SUMMARY

This article discusses the current problem of early diagnostics of HCC and a comprehensive analysis of existing and promising tumor markers. Particular attention is paid to the limitations of each marker and the potential for their combined use. It is emphasized that, despite significant progress in this area, none of the existing biomarkers has ideal characteristics for independent use in clinical practice. It is concluded that the most promising approach is a combination of various biomarkers with visualization methods, such as ultrasound.

Keywords: HCC, tumor markers, alpha-fetoprotein, AFP-L3, des-gamma-carboxyprothrombin, osteopontin, midkine, glypican-3, alpha-1 fucosidase, Golgi protein-73, squamous cell carcinoma antigen.

частоте диагностирования и характеризуется высокой смертностью [4]. Уникальность ГЦК заключается в том, что она обычно развивается на фоне хро-